THESES
1934
NYPL
Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses der
Deutsch-Israelitischen Gemeinde in Hamburg.
Chefarzt: Prof. Dr. F. Rosenthal.

Untersuchungen über die Entstehung der Aderlaß-Lipämie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Hamburgischen
Universität

NEW YORK ACADEMY
OF MEDICINE
DEC 31 1937
LIBRARY

vorgelegt von

Kurt Abraham
Medizinal-Praktikant

Hamburg 1933

Referent:
Prof. Dr. Schottmüller

A. Geschichtliches.

1909 berichteten *Boggs* und *Morris*, daß nach wiederholten ausgiebigen Blutentnahmen bei Kaninchen eine erhebliche Vermehrung des Fettes im Serum auftritt. Diese Lipämie hielten sie für den Ausdruck einer Stoffwechselstörung, verursacht durch den Eiweißverlust. *Milne* konnte diese Ergebnisse 1913 bestätigen; er stellte bei allen Kaninchen, bei denen infolge reichlicher Blutentziehung die Erythrozytenzahl unter 2 000 000 und das Haemoglobin unter 30 % abgesunken war, regelmäßig eine Anhäufung bis zu 10 % Fett im Serum fest. Er vermutet als Ursache dieser Lipämie eine ungenügende Oxydation der Fette, hervorgerufen durch den niedrigen Haemoglobinwert. Nach *Sakai* (1914) dürfte eine Verminderung der lipolytischen Kraft des Serums eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Lipämie spielen. Nach *Sakais* Ansicht entstammt das Serumfett aus dem mit der Nahrung zugeführten exogenen Fett sowie aus dem Depotfett. *Ellermann* und *Meulengracht* (1917) konnten das Auftreten der Lipämie verhindern durch Hungernlassen der Kaninchen vor und während der Aderlaßperiode. Die Lipämie blieb nach subkutaner Reinjektion des entzogenen Serums aus.

1920 kam *Horiuchi* ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Lipämie im wesentlichen Teil durch Verminderung der Serumlipasen veranlaßt sei. Diese Abnahme hält er für die Folge einer Schädigung von Leber, Milz und Lymphknoten, die nach seiner Ansicht die Serumlipasen produzieren.

Nach *Edelmann* (1922) soll die Aderlaß-Lipämie auf einer Störung der Aufnahme und der Verwertung des Fettes in der Gewebszelle beruhen. Als sichtbare Folge komme es zu einer starken Erhöhung des Blutfettgehaltes. Auch *Edelmann* gibt eine Beeinträchtigung der Lipasewirkung zu; aber er hält sie nicht für maßgebend. Auch glaubt er nicht an eine Schädigung der lipasebereitenden Organe. Er nimmt vielmehr an, daß die Lipasewirkung durch die Adsorptionskraft des vermehrten Cholesterins gehemmt wird; zeigen doch auch die Versuche an Modell-Lösungen von *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz* eine Adsorption von Lipase durch Cholesterin.

1926 fand *Wertheimer*, daß die Fettmobilisierung einer zentral-nervösen Regulierung unterliegt. Er erzeugte an Hunden eine Lipämie durch Phloridzin-Vergiftung. Durchschneidung des Brustmarks (oberhalb des 7. Brustwirbels) verhinderte das Auftreten der Lipämie.

Ella H. und *Arthur M. Fishberg* (1928) schreiben der Lipämie kompensatorische Bedeutung zu. Sie erblicken in der Lipämie eine Reaktion des Organismus auf den Eiweißverlust, die zum Ziel hat, den abgesunkenen kolloidosmotischen Druck zu kompensieren. Als Analogon führen sie die Nephrose und

36 DE# 27 A

den nephrotischen Typus der Glomerulonephritis beim Menschen an. Der Eiweißverlust durch die Harnwege habe ein Absinken des Serum-Proteins zur Folge, und diese Verarmung an Serumeiweiß führe zur Lipämie.

Ähnliche Resultate wie *Wertheimer* an Hunden findet *Mill* 1930 an Kaninchen: nach Durchschneidung des Brustmarks in Höhe des 4. Brustwirbels kommt eine Aderlaß-Lipämie nicht oder nur in geringem Maße zustande.

Milbradt (1930) ist der Frage nachgegangen, aus welchen Depots die zur Lipämie führende Fettausschwemmung erfolgt. Nach seiner Feststellung ist das Hauptdepot die Haut, dann folgen Milz, Gehirn, Niere, Lungen und Nebennieren.

Johansen (1930) und *Scheffer* (1932) untersuchten den kolloidosmotischen Druck während der Aderlaß-Lipämie und kamen unabhängig voneinander zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß zwischen dem kolloidosmotischen Druck und dem Grad der Lipämie keinerlei Beziehung besteht und daß daher die Hypothese von der kompensatorischen Bedeutung der Aderlaß-Lipämie abzulehnen ist. *Scheffer* sieht in der Aderlaß-Lipämie den „Ausdruck eines Mißverhältnisses zwischen der Fettelimination aus der Blutbahn einerseits und der Fettabgabe aus den Geweben bezw. aus dem Darm an das Blut andererseits". Ersatz der entzogenen Blutmenge durch Gummi arabicum-Lösung vermag nach *Scheffer* das Auftreten der Lipämie zu verzögern. *Scheffer* erklärt diese Erscheinung als eine Einwirkung auf die Geschwindigkeit der Fettelimination.

Es stehen sich also verschiedene Anschauungen vom Wesen der Aderlaß-Lipämie gegenüber; man hat die Lipämie gedeutet

I) als Stoffwechselstörung durch Eiweißverlust, im einzelnen
   a) als Störung in der Fettverwertung,
   b) als Fett- und Lipoidausschwemmung aus den Organen,
   c) als Störung der Beziehung Fett-Dissimilation: Fett-Assimilation.

II) als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes.

Will man in das Wesen der Aderlaß-Lipämie beim Pflanzenfresser tiefer eindringen, so muß man von der Grundtatsache ausgehen, daß die Anreicherung des Blutes mit Fett und Lipoiden auf die Entziehung der Blutflüssigkeit zurückzuführen ist. Hieraus ergibt sich die Frage, durch den Verlust welcher Komponenten des Blutes die Aderlaß-Lipämie hervorgerufen wird, ob sie einer Verarmung an Plasma, an Blutkörperchen oder an beiden Faktoren ihre Entstehung verdankt. Nach dieser Richtung liegen bemerkenswerterweise allein die Versuche von *Ellermann* und *Meulengracht* vor, nach welchen die subkutane Zufuhr des entnommenen Serums die Lipämie zu verhindern vermag. Außerdem will *Scheffer* nach intravenöser Injektion von Gummi arabicum das Auftreten einer Lipämie verhindert haben. Doch zeigen seine

Kontrolluntersuchungen kein einheitliches Bild, und nach der Art seiner Technik sind ausgeprägte Lipämien selten erzeugt worden.

Die Frage der Entstehung der Aderlaß-Lipämie ist auch für die Klinik aus dem Grunde bedeutungsvoll, weil die Störung des Lipoidstoffwechsels bei Nephrose von *Volhard* als sekundär entstanden und als Folge des Eiweißverlustes — in diesem Falle durch die Nieren — angesehen wird.

B. Untersuchungen über eine möglichst gesetzmäßige Erzeugung der Aderlaß-Lipämie.

Um zu einigermaßen gesetzmäßigen Versuchsbedingungen zu gelangen, und um ferner den Einfluß des Zentralnervensystems auf den Entstehungsmechanismus der Aderlaß-Lipämie zu studieren, war es zunächst erforderlich, die Entstehung der Lipämie in möglichst kurzer Zeit sicher zu stellen. Ein erheblicher Teil der in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen weist den Fehler auf, daß die Aderlaß-Lipämie durch stark protrahierte Blutentziehungen in ihrem zeitlichen Erscheinen und ihrer Stärke erheblichen Schwankungen unterliegt, die Vergleiche mit Versuchen über die Beeinflussung der Lipämie wesentlich erschweren.

Die im Folgenden an Versuchsbeispielen wiedergegebene Versuchsserie zeigt, daß es bei sehr großen Aderlässen ohne Schwierigkeit gelingt, innerhalb von 4 bis 5 Tagen eine makroskopisch und chemisch stark ausgeprägte Lipämie gesetzmäßig zu erzielen.

Den Kaninchen wurde anfangs täglich etwa $^1/_4$ der grob geschätzten Gesamtblutmenge entnommen. Mit dem starken Absinken des Haemoglobingehaltes wurde die entnommene Blutmenge entsprechend verringert, wobei als Maßstab das Absinken des Haemoglobingehaltes auf rund die Hälfte des Haemoglobin-Ausgangswertes an dem gleichen Versuchstage diente.

Die Versuche wurden ausgeführt an Kaninchen von 1,850 kg bis 4,0 kg Gewicht, die mit Rüben und Kohl, ab und zu auch mit gekochten Kartoffeln, doch stets ohne Hafer und Brot ernährt wurden. Mit den Aderlässen wurde erst dann begonnen, wenn die Kaninchen einige Zeit auf die beschriebene Ernährung eingestellt waren.

Das Blut wurde aus der eröffneten Vena marginalis des Ohres mit Hilfe der von *Zahn* verwendeten Saugglocke entnommen. Diese Einrichtung gestattet es, in verhältnismäßig kurzer Zeit relativ große Blutmengen zu gewinnen; so dauert beispielsweise ein Aderlaß von 60 ccm 5—6 Minuten. Bei Anwendung der beschriebenen Methodik gelingt es mit Sicherheit, eine schnell einsetzende, hochgradige Lipämie hervorzurufen. Zwecks Verhinderung der Gerinnung wurde das Blut in einem Erlenmeyer-Kolben aufgefangen, in dem sich Natr. Citric. befand in einer Menge von 0,6% des zu entnehmenden Blutes. Sogleich nach beendetem Aderlaß wurde das Blut scharf zentrifugiert, das Serum auf den Grad seiner Trübung beurteilt, worauf die weiter unten

besprochenen Bestimmungen angesetzt wurden. Zur Bestimmung der Haemoglobinwerte und der Erythrozytenzahlen entnahmen wir einige Tropfen Blut direkt aus der Ohrvene.

Die Haemoglobinbestimmungen wurden mit dem Haemometer nach *Sahli* vorgenommen, die Erythrozyten ausgezählt in der *Thoma-Zeiss*'schen Zählkammer. Das Cholesterin wurde kolorimetrisch bestimmt nach der Extraktionsmethode von *Myers* und *Wardell*; die Fettsäurenbestimmung geschah nach der von *Bloor* modifizierten *Day*'schen Methode, die der Phosphor-Lipoide nach *Bloor* und die der Eiweißwerte nach *Kjeldahl.*

In Tabelle I wird ein typisches Versuchsprotokoll wiedergegeben:

TABELLE I. (Kaninchen Nr. 4. Gewicht 3,0 kg)

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm.	Hgb. %	Lipämie	Cholest. mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
1	52	80	—	40	56,5	185,09
2	52	30	—	56	58,3	195,02
3	40	22	+	100	183,0	339,6
4	27,5	15	++	196	433,0	1015,9

Wird die Gesamtblutmenge auf $^1/_{13}$ des Körpergewichtes veranschlagt, dann hat das Kaninchen an den beiden ersten Versuchstagen jedesmal 22,5 %- also fast $^1/_4$- seines Blutes verloren.

Am 2. Versuchstage haben sich die Lipoidfraktionen nur unwesentlich verändert, und dementsprechend ist das Serum völlig klar geblieben, eine Erscheinung, die wir fast regelmässig in dieser Versuchsreihe wiederfinden.

Wir können also den Befund von *Scheffer*, wonach bereits einen Tag nach dem Aderlaß regelmässig eine starke Fettzunahme des Blutes festzustellen ist, nicht bestätigen.

Am dritten Tage erscheint das Serum getrübt, am vierten Tage hat die Trübung zugenommen und das Serum sieht fast milchig aus. Am Ende des Versuches sind die Lipoidfraktionen gewaltig vermehrt; mit den Ausgangswerten verglichen verhalten sich

Cholesterin	wie	4,9 : 1
Lipoid-Phosphor	„	7,7 : 1
Fettsäuren	„	5,5 : 1

Zum Beleg seien noch 2 weitere Versuche derselben Serie angeführt. Auch hier wurde an den ersten Tagen jedesmal rund $^1/_4$ der errechneten Blutmenge entnommen.

TABELLE II. (Kaninchen Nr. 5. Gewicht 2,7 kg)

1	51,5	55	—	40	138	185,08
2	51,5	30	—	42		
3	35	19	(+)	64,8	137,5	305,7
4	33	17	(+)	96	151,5	302,2
5	40	12	+	86	365,0	720,8
5	25	12	+++	116		

TABELLE III. (Kaninchen Nr. 6. Gewicht 2,7 kg)

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Lipämie	Cholest. mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
1	50	50	—	46	58	237,03
2	50	30	—	60		
3	60	18	(+)	88	255	344,8
4	34	15	++	116	289,15	489,09
5	22,5	12	+++	186	340	766,07

Wieder erscheint das Serum am zweiten Versuchstage klar, am dritten Tage zeigt es Opaleszenz und gegen Ende der Versuche milchige Beschaffenheit. Für die Werte am Ende der Versuche ergeben sich im Vergleich zu den Ausgangswerten folgende Verhältniszahlen:

	Tabelle 2	Tabelle 3
Cholesterin	2,9 : 1	4,05 : 1
Lipoid-Phosphor	2,65 : 1	5,86 : 1
Fettsäuren	3,19 : 1	3,24 : 1

Zusammenfassend stellen wir fest, daß nach regelmässigen, genügend großen Aderlässen (anfangs 25% der Gesamt-Blutmenge) am dritten Versuchstage eine deutliche Fettanhäufung im Blute einsetzt, die ihren Höhepunkt am 4.—5. Tage erreicht. Bei der Vermehrung der verschiedenen Fettfraktionen stehen die Fette nach absoluten Mengen an erster Stelle, gleichzeitig erfahren die Lipoidfraktionen eine starke Steigerung.

C. Über den Einfluß von reinjizierten Zitrat-Plasma auf den Ablauf der Aderlaß-Lipämie.

Auf Grund dieser methodischen Feststellungen sind wir in den folgenden Versuchen dazu übergegangen, den Einfluß der bald nach der Blutentnahme gewonnenen und reinjizierten Blutfraktionen auf den Ablauf der Aderlaß-Lipämie zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde in einer ersten Versuchsreihe das in Natr. citric. aufgefangene Vollblut sofort nach der vollständigen Gewinnung zentrifugiert und das erhaltene P l a s m a möglichst quantitativ den Tieren intravenös wieder eingespritzt. Die Zeit, die bis zur vollständigen Reinjektion des Zitrat-Plasmas verging, betrug durchschnittlich 20 Minuten. Auffällige Reaktionserscheinungen traten hierbei nur vereinzelt auf. Über den Ausfall solcher Versuche, die sich im übrigen in der Technik nicht von den geschilderten Grundversuchen unterscheiden, orientieren als Versuchsbeispiele die Tabellen 4 und 5.

2 Tage vor Beginn der eigentlichen Aderlässe wurden den Tieren etwa 20 ccm Blut entnommen, um die normalen Ausgangszahlen für jeden Versuch festzulegen. Da das Plasma quantitativ eingespritzt wurde, mußten an den Zwischentagen Analysen unterbleiben, die erst am letzten Versuchstage angesetzt wurden.

TABELLE IV. (Kaninchen Nr. 20. Gewicht 3,17 kg)

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Lipämie	Eiweißwert %	Cholest. mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
	20	75	—	9,562	36	87	247,0
	2 Tage Pause						
1	60	75/55	—				
2	60	50/38	—(+)				
3	60	35/22	+				
4	60	22/15	++	10,005	68	229,0	856,5

TABELLE V. (Kaninchen Nr. 21)

	20	70	—	8,750	34	58,5	191,0
	2 Tage Pause						
1	60	65/48	—				
2	60	50/30	—(+)				
3	60	30/18	+				
4	60	22/12	+ +	8,750	92	216,50	832,5

In diesen Versuchen wurden auch die Gesamteiweißwerte bestimmt, bei denen, wie ersichtlich, eine Abnahme nicht eingetreten ist.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Ellermann* und *Meulengracht* zeigen unsere Versuche, daß Reinjektion des entzogenen Serums den Eintritt der Lipämie nicht zu verhindern vermag. Es kann also die Aderlaß-Lipämie nicht ohne Weiteres auf die Entziehung des Plasmas allein zurückgeführt werden. Hiermit steht auch in Übereinstimmung, daß der Eiweißgehalt des Plasmas keine Einbuße erlitten hat, im Gegenteil in Versuch 4 sogar eine deutliche Vermehrung gegenüber den Ausgangswerten aufweist. Wahrscheinlich hängt diese Eiweißvermehrung mit einer Ausschwemmung eiweißhaltiger Gewebsflüssigkeit in den Kreislauf zusammen, die sich zu den reinjizierten Plasmamengen addiert. Mit diesen Versuchsergebnissen ist zugleich gezeigt, daß die Theorie von der kompensatorischen Bedeutung der Fett-Lipoid-Ausschwemmung zwecks Ausgleich des kolloidosmotischen Druckes zur Erklärung des Phänomens der Aderlaß-Lipämie nicht ausreicht.

D. Über den Einfluß von reinjizierten Blutkörperchen auf den Ablauf der Aderlaß-Lipämie.

Nach diesen Feststellungen sind wir dazu übergegangen, in einer weiteren Versuchsreihe den Einfluß der Blutkörperchen-Fraktion auf den Ablauf der Aderlaß-Lipämie durch Reinjektion des frisch gewonnenen Blutkörperchen-Sediments zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde das in Zitrat aufgefangene Blut unmittelbar nach der Gewinnung zentrifugiert, das Plasma abgegossen und der in NaCl-Lösung aufgeschwemmte Blutkörperchenbrei möglichst bald dem Tier reinjiziert. Den Ablauf solcher Versuche geben die Tabellen 6 und 7 wieder.

TABELLE VI. (Kaninchen Nr. 18. Gewicht 3,8 kg)

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Erythrozyten in Millionen	Lipämie	Cholest. mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
1	60	80	4,0	—	36	25,0	148,5
2	50	60	3,0	—	34	50	161,0
3	50	50	2,6	—	34		
4	50	50	2,75	—(+)	44	58,0	257,9
5	50	40	2,2	(+)	52	66,5	249,9
6	60	40	2,08	—(+)	58	76,5	271,0
7	60	40	2,15	+	76		
8	65	45	2,22	+++	95		
9	55	50	2,38	++	120	200	963,7

TABELLE VII. (Kaninchen Nr. 19. Gewicht 4,0 kg)

1	65	80	3,89	—	34	31,5	158,6
2	50	58	3,52	—	34	83,5	170,5
3	45	50	2,60	—	42		
4	50	50	2,40	—(+)	54	100	361,5
5	50	38	1,89	+	66	183,0	488,0
6	50	28	2,00	++	82	223,3	783,0
7	40	30	2,04	++	94		
8	45	33	2,20	++	120		
9	40	30	1,80	++	164	431,5	2029,9

Am 9. Versuchstage ist in beiden Versuchen die Lipämie sehr stark ausgeprägt. Auffällig erscheint, daß trotz der Reinjektion der Erythrozyten die Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich absinkt. Es muß dahingestellt bleiben, ob der Untergang der Erythrozyten sich durch ihre Schädigung im Zitrat-Milieu, beim Zentrifugieren oder durch einen intravitalen Blutuntergang aus noch unbekannten Gründen erklärt. Jedenfalls zeigen beide angeführten Versuche, daß auch die Reinjektion der Erythrozyten die Entstehung der Aderlaß-Lipämie zwar verzögern, jedoch nicht verhindern kann. Auf die Einwände, die hier gemacht werden können, kommen wir in späteren Abschnitten noch zurück.

E. Über den Einfluß von reinjiziertem Vollblut auf die Entstehung der Aderlaß-Lipämie.

Die Versuche der vorangehenden Abschnitte haben gezeigt, daß weder die Reinjektion von Plasma (in Gegensatz zu *Ellermann* und *Meulengracht*) noch die Reinjektion der Erythrozyten den Eintritt der Aderlaß-Lipämie auf die Dauer zu verhindern vermag. Aus diesem Grunde haben wir in der folgenden Versuchsreihe den Einfluß von reinjiziertem Vollblut auf die Entstehung der Aderlaß-Lipämie verfolgt. Hierbei bestanden zwei Möglichkeiten: Entweder vermag die Reinjektion von Vollblut das Auftreten der Aderlaß-Lipämie zu verhindern, dann war ihre Entstehung an den Verlust sowohl des Plasmas als auch der Erythrozyten gebunden. Oder auch die Reinjektion von Vollblut vermag das Auftreten der Aderlaß-Lipämie nicht

zu beeinträchtigen, dann kann die Entstehung der Aderlaß-Lipämie nicht allein mit der Verarmung des Körpers an Blutbestandteilen in Zusammenhang stehen. Vielmehr muß dann die Entstehung der Aderlaß-Lipämie mit Störungen des Zellstoffwechsels in Beziehung gebracht werden, die bereits mit der Entfernung des Blutes einsetzen. Eine Entscheidung zwischen den angeführten Möglichkeiten liefert der in Tabelle 8 wiedergegebene Versuch, bei welchem das gesamte entnommene Zitrat-Blut intravenös reinjiziert wurde. Wir begnügen uns mit der Anführung dieses Versuches, da in den noch zu schildernden Heparin-Versuchen ein völlig gleichsinniges Ergebnis erzielt wurde.

TABELLE VIII. (Kaninchen Nr. 25. Gewicht 3,0 kg)

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Erythrozyten in Millionen	Lipämie	Cholest. mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
	20	80	3,9	—	30	82,5	146,5
	2 Tage Pause						
1	60	75	3,8	—			
2	60	75	3,2	—			
3	60	40	2,0	—			
4	60	25	1,2	—(+)			
5	50	22	1,0	+	60	350	806,9

Der Anstieg der Lipoidfraktionen:

(Vergleichszahlen)

Cholesterin: 2,0 : 1
Lipoid-Phosphor: 4,25 : 1
Fettsäuren: 5,5 : 1

Wie der Ablauf dieses Versuches zeigt, wird die Entwicklung der Aderlaß-Lipämie selbst durch die Reinjektion von Vollblut nicht verhindert. Das Blut wurde nach der Gewinnung nicht zentrifugiert. Trotzdem sinkt die Zahl der Erythrozyten gegen Ende des Versuches bis zu schwer anämischen Werten ab. Dies beweist, daß eine Schädigung der Erythrozyten durch Zentrifugieren keine entscheidende Rolle für den Untergang der eingespritzten Erythrozyten im Tierkörper spielen kann.

F. Über den Einfluß von reinjiziertem Heparin-Blut auf den Ablauf der Aderlaß-Lipämie.

Man könnte gegen die vorangehenden Experimente den Einwand erheben, daß möglicherweise die Aufnahme des Aderlaßblutes in Natr. citric. unphysiologische Verhältnisse in dem Sinne schafft, daß sowohl Plasma als auch Erythrozyten eine Veränderung erfahren und daher nicht mehr vom Tierkörper wie normales Blut wieder aufgenommen werden. Kontrollversuche haben uns gezeigt, daß intravenöse Injektionen von Zitrat-Lösungen in entsprechender Menge und Konzentration zwar eine

mäßige Anämie beim Kaninchen hervorzurufen pflegen, daß aber selbst die 8 malige intravenöse Injektion entsprechender Zitrat-Lösungen keine Lipämie im Kaninchenorganismus erzeugen kann.

Um dem Einwande zu begegnen, daß Natrium-Zitrat ausserhalb des Tierkörpers zu einer Strukturänderung des Blutes oder seiner Fraktionen führen könnte, und daß hieraus sich der mangelnde Einfluß der Reinjektion auf die Aderlaß-Lipämie erkläre, haben wir ganz entsprechende Versuche mit Heparin aufgenommen. Wir benutzten ein Heparin der Firma *Promonta*, das nach intravenöser Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen zu einer völligen Gerinnungsaufhebung während der erforderlichen Versuchszeit führte. Kontrollversuche zeigten uns, daß dieses Präparat selbst bei vieltätiger intravenöser Zufuhr nur unwesentliche Blutveränderungen und sicherlich keine Lipämie bewirkt.

Mit dieser Versuchsanordnung war nach Möglichkeit der Einwand ausgeschlossen, daß das entnommene Blut außerhalb des Körpers erheblichen Veränderungen unterliegen könnte.

Wir haben daher am Heparin-Tier die Aderlaß-Versuche mit der gleichen Versuchsanordnung wie bei unseren Zitrat-Versuchen wiederholt. Das Heparin wurde jedesmal 10 Minuten vor Beginn des Aderlasses intravenös injiziert, gelöst in isotonischer Kochsalzlösung. Dosierung: 5 mg/kg Körpergewicht.

TABELLE IX. (Kaninchen Nr. 29. Gewicht 2,6 kg) Reinjektion des Plasmas.

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Erythrozyten in Millionen	Lipämie	Cholesterin mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
	20	80	4	—	36,7	62,5	119,0
	2 Tage Pause						
1	50	80	4	—			
2	50	60	3,2	—			
3	50	38	1,6	—			
4	50	20	0,95	−(+)			
5	50	10	0,5	+++	85,2	291,5	1109,3

TABELLE X. (Kaninchen Nr. 31. Gewicht 3,4 kg) Reinjektion der Erythrozyten.

1	65	78	3,8	—	32,5	58,4	152,59
2	65	70	3,5	—			
3	65	50	2,6	—			
4	65	45	2,0	—			
5	65	35	1,4	Spuren			
6	65	30	1,05	(+)+	42	173,5	340,5
7	65	25	0,8	++	45	194	509,4

TABELLE XI. (Kaninchen Nr. 33. Gewicht 3,2 kg) Reinjektion des Vollbluts.

1	65	75	3,92	—	47,5	97,5	198,3
2	65	60	3,4	—			
3	65	40	3,1	—			
4	70	30	2,12	—			
5	70	30	1,8	+			
6	70	30	2,0	++	92,4	181,5	548,18

	Endwert: Ausgangswert		
	Tab. 9	Tab. 10	Tab. 11
Cholesterin	2,38 : 1	1,38 : 1	1,94 : 1
Lipoid-Phosphor	4,66 : 1	3,3 : 1	1,86 : 1
Fettsäuren	9,32 : 1	3,3 : 1	2,76 : 1

In allen diesen Versuchen vermag die Reinjektion von Plasma, Blutkörperchen oder Vollblut in Übereinstimmung mit den früheren Versuchen (Reinjektion von Zitrat-Blut) die Aderlaß-Lipämie nicht zu verhindern. Lediglich insofern zeigt sich gegenüber den Normalversuchen eine gewisse Abweichung, als die Lipämie erst später — gewöhnlich um den 5.—7. Versuchstag — hinreichend ausgeprägt war. Nur in einem Versuche, bei welchem Erythrozyten reinjiziert wurden, sahen wir am 7. Versuchstag noch keine ausgeprägte Lipämie. Doch ist es möglich, daß bei weiterer Fortsetzung der Blutentziehung auch in diesem Falle die Lipämie aufgetreten wäre.

Es geht somit aus den angeführten Zitrat- und Heparin-Versuchen hervor, daß die Aderlaß-Lipämie nicht, wie bisher angenommen, unmittelbar auf die Entziehung des Blutes und seiner Fraktionen allein zurückgeführt werden kann. Mag auch der Eiweißverlust bei der Entstehung der Aderlaß-Lipämie eine begünstigende Rolle spielen, so kann er doch auf Grund der geschilderten Befunde nicht als der maßgebende Faktor angesehen werden, der zum Übertritt von Fett und Lipoiden in den Kreislauf führt; denn selbst nach Reinjektion von Vollblut ist die Entwicklung der Lipämie nicht zu verhindern. So drängen unsere Feststellungen zu der Annahme, daß die Entstehungsbedingungen der Aderlaß-Lipämie bereits während der Blutentziehung gegeben sein müssen. Man muß annehmen, daß bei einer ausgiebigen Blutentnahme mit dem Übertritt eiweißhaltiger Gewebsflüssigkeit in die Gefäßbahn zwecks Wiederauffüllung des Kreislaufs gleichzeitig Stoffe aus den Zellen an das Blut abgegeben werden, deren Verlust den Stoffwechsel der Zelle in empfindlicher Weise schädigt. Hierbei muß es offen bleiben, ob bei dieser Zellschädigung die Fettverbrennung in der Zelle leidet oder die Fähigkeit der Zelle verloren geht, die in ihr gespeicherten Fett- und Lipoidmengen zurückzuhalten oder die ihr zufließenden Fettmengen aufzunehmen.

Hat man bisher das Wesen der Aderlaß-Lipämie allein in humoralen Vorgängen gesucht, d. h. in einer hochgradigen Verarmung des Blutes an Eiweiß-Substanzen, so glauben wir die wesentlichen Ursachen für die Entstehung der Aderlaß-Lipämie in einem zellulären Faktor, in einer Strukturschädigung der Zelle zu sehen. Diese Schädigung wird hervorgerufen durch Verarmung der Zelle an wichtigen Bestandteilen, die bei großen Aderlässen in den Kreislauf entlassen werden. Hierdurch werden schwere Störungen des Fettstoffwechsels bewirkt, die schließlich makroskopisch in Form der Lipämie in Erscheinung treten.

G. Über das Verhalten der Blutfette und -Lipoide nach Aderlässen beim Hunde.

Wie wenig der Eiweißverlust als solcher ausreicht, um die Pathogenese der Aderlaß-Lipämie zu erklären, geht auch daraus hervor, daß die Aderlaß-Lipämie dem Kaninchenorganismus eigentümlich ist, und sich bereits am Hunde nicht mehr reproduzieren läßt.

TABELLE XII. (Hund 1. Gewicht 5,08 kg)

Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Erythrozyten in Millionen	Lipämie	Eiw.-Wert	Cholesterin mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren mg %
1	110	80	4,02	—	8,125	172	125	676,34
2	100	70	3,2	—	5,5625	176	245,4	726,0
3	110	56	2,46	+	4,187	176	425	741,9
4	80	48	1,95	—	4,025	140	391,5	569,0
5	65	37	1,54	—	3,9875	128,8	366,5	508,2
6	100	26	1,06	—	3,725	116,0	366,5	663,09
7 } 8 }	Pause							
9	100	42	3,1	—	8,125	140,8	158,5	629,6
10	150	30	1,7	—	4,400	115,2	208,0	655,2
11	20	20	0,96	—	3,75	112,5	209,8	592,0

Endwert: Ausgangswert

Cholesterin	0,655	: 1
Lipoid-Phosphor	1,68	: 1
Fettsäuren	0,875	: 1
Eiweißwert	0,462	: 1

Wäre der durch den Aderlaß bewirkte Eiweißverlust die alleinige Ursache der Lipämie, so müßten die durch Aderlaß bewirkten Störungen der humoralen Zusammensetzung der Blutflüssigkeit auch beim Hunde geeignet sein, die Lipämie zu erzeugen. Gerade ihr Ausbleiben beim Hunde weist darauf hin, daß der Aderlaß-Lipämie beim Kaninchen wahrscheinlich Störungen des Zellstoffwechsels zugrunde liegen müssen, und daß die Zellen des höheren Säugetieres gegenüber den durch den Aderlaß hervorgerufenen intrazellulären Störungen weniger empfindlich sind. Man ersieht zugleich aus dem prinzipiell verschiedenen Verhalten von Kaninchen und Hund gegenüber dem Aderlaß, daß die beim Kaninchen gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen, insbesondere nicht auf die Pathogenese der Nephrose, übertragen werden dürfen.

H. Über den Einfluß der Rückenmarks-Durchschneidung auf den Ablauf der Aderlaß-Lipämie.

Aus den vorangehenden Untersuchungen wurde der Schluß gezogen, daß die Ausschüttung der Fette und Lipoide weniger durch Eiweißverlust als vor allem durch eine Strukturschädigung der Gewebszelle begründet ist, die durch den Austritt von

Zellbestandteilen in den Kreislauf die Fähigkeit der Fettverbrennung oder der Fettretention bezw. der Fettaufnahme einbüßt. Ist die Anschauung richtig, so muß damit gerechnet werden, daß die Fettwanderung bei Aderlaß-Lipämie nicht denselben Gesetzen gehorcht, wie sie *Wertheimer* für die Fettwanderung bei der Phloridzin-Vergiftung gefunden hatte. Während die Rückenmarksdurchschneidung bei der Phloridzin-Vergiftung die Fettwanderung in die an Glykogen weitgehend verarmte Leber aufzuheben vermag, ist es vom Standpunkte einer Zellschädigung von vornherein wenig wahrscheinlich, daß die durch den Aderlaß geschädigten Gewebszellen eine Beeinflussung ihres Verhaltens durch die Rückenmarksdurchschneidung erfahren. Zwar hat *Mill* eine Abschwächung der Aderlaß-Lipämie nach Rückenmarksdurchschneidung entsprechend den Beobachtungen *Wertheimers* finden wollen, doch sind seine Blutentnahmen erst einige Tage nach der Rückenmarksdurchschneidung begonnen worden. Es besteht die Möglichkeit, daß bei den hierbei stark abmagernden Tieren die Fettdepots derart verbraucht sein können, daß es nicht mehr zu einer ausgiebigen Auschwemmung von Fetten und Lipoiden in die Blutbahn kommt. Unsere eigenen Versuche unterscheiden sich von denen *Mills* vor allem dadurch, daß bereits am Tage nach der Operation die Aderlässe in der beschriebenen Weise ausgeführt wurden. Den Ablauf der Aderlaß-Lipämie bei Tieren mit Rückenmarksdurchschneidung zwischen 3. und 4. Brust-Segment veranschaulichen die Tabellen 13—15. Bei diesen Tieren konnten wir autoptisch eine völlige Durchtrennung des Rückenmarks feststellen.

TABELLE XIII.

Kanin. Nr.	Vers.-Tag	Entn. Blutm. ccm	Hgb. %	Lipämie	Cholest. mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Fettsäuren
12)	1		80	Operation			
	2	50	80/50	—	92	150	254,2
	3	40	50/30	—	60	158	390,14
	4	42	22/18	—	80	415	802,9
	5	40	20/16	+	124	441,5	959,7

TABELLE XIV.

14)	1	Operation					
	2	40	80/40	—	68	188	382,14
	3	40	40/28	++	144	330	952,25
		kurz darauf Exitus					

TABELLE XV.

16)	1	Operation					
	2	40	75/48	—	76	91,5	304,9
	3	35	48/33	—	48	123	384,9
	4	Entblutung	22	+	52	225	761,0

In allen diesen Versuchen zeigt sich, daß im Gegensatz zu *Mills* Ergebnissen eine starke Blutentziehung trotz hoher Rückenmarksdurchschneidung rasch — und bei vielen Tieren rascher als bei nicht operierten Tieren — zu einer ausgeprägten Lipämie führt.

In Kontrollversuchen überzeugten wir uns, daß die zur Rückenmarksdurchschneidung erforderliche Äther-Narkose keine Lipämie hervorruft, und daß die Äther-Narkose den Ablauf der Aderlaß-Lipämie nicht beeinträchtigt.

Aus Tabelle 13—15 geht somit hervor, daß, wenn man die Aderlässe in der geschilderten Weise beim frisch operierten Kaninchen vornimmt, die hohe Rückenmarksdurchschneidung ohne wesentlichen Einfluß auf die Ausbildung der Aderlaß-Lipämie bleibt. Die Aderlaß-Lipämie steht somit nicht unter Herrschaft zentralnervöser Impulse und ist nicht mit der Fettwanderung bei der experimentellen Phloridzin-Vergiftung in Parallele zu setzen. Auch dieser Befund spricht zu Gunsten der im vorangehenden begründeten Anschauung, daß die Aderlaß-Lipämie nicht in die Gruppe der gewöhnlichen Transport-Lipämien einzureihen sind.

Zusammenfassung.

1. Die Aderlaß-Lipämie kommt zustande auch nach Reinjektion von eigenem Plasma, von eigenen Erythrozyten und von eignem Vollblut. Dies gilt in gleicher Weise für Zitrat- und Heparin-Blut.
2. Die Aderlaß-Lipämie ist eine Eigentümlichkeit des Kaninchens und beim Hunde nicht auslösbar.
3. Die Aderlaß-Lipämie wird durch hohe Rückenmarksdurchschneidung nicht verhindert. Sie unterliegt demnach nicht denselben Gesetzen, wie sie nach *Wertheimer* für die Fettwanderung (z. B. bei der experimentellen Phloridzin-Vergiftung) bestehen.
4. Die Aderlaß-Lipämie kommt wahrscheinlich durch eine Störung des intrazellulären Stoffwechsels zustande, hervorgerufen durch eine Verarmung der Gewebszellen an wichtigen Bestandteilen, die bei ausgiebigen Aderlässen aus den Zellen ausgeschwemmt werden. Hierbei bleibt es offen, ob die Störungen des Zellstoffwechsels in der Richtung einer beeinträchtigten Fettverbrennung, Fettaufnahme oder Fettretention bezw. in allen Faktoren zu suchen sind.

Herrn Professor Dr. Rosenthal bin ich für die Überlassung des Themas und für die liebenswürdige Förderung zu großem Dank verpflichtet.

Literatur.

1. *Boggs* und *Morris*, Journ. of Exper. Med. 1909, Vol. 11, pg. 553.
2. *Edelmann*, Zschr. f. exp. Med., 1922, Bd. 30, S. 221.
3. *Ellermann* und *Meulengracht*, Ugeskrift for Laeger Nr. 31, 1917.
4. *Fishberg*, Ella H. und Arthur M., Biochem. Zschr., 1928. Bd. 195, S. 20.
5. *Horiuchi*, Journ. of Biolog. Chem. 1920, Vol. 44, pg. 363.
6. *Johansen*, Journ. of Biolog. Chem. 1930, Vol. 88, pg. 669.
7. *Milbradt*, Biochem. Zschr., 1930, Bd. 223, S. 278.
8. *Mill*, Pflügers Archiv, 1930, Bd. 224, S. 304.
9. *Milne*, Dtsch. Arch. f. Klin. Medizin, 1913, Bd. 109, S. 401.
10. *Sakai*, Biochem. Zschr., 1914, Bd. 62, S. 387.
11. *Scheffer*, Zschr. f. d. ges. exp. Med. 1932, Bd. 82, S. 323.
12. *Wertheimer*, Pflügers Archiv, 1926, Bd. 213, S. 262.
13. *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz*, Zschr. f. Physiolog. Chemie, 1923, Bd. 125, S. 93.
14. *Zahn*, Münchner Med. Wsch. 1912, S. 861.

Lebenslauf.

Am 23. März 1907 wurde ich in Gelsenkirchen als Sohn des Kaufmanns Hugo Abraham aus Altenkirchen im Westerwald und seiner Ehefrau Johanna, geb. Spiegel aus Dortmund, geboren. Ich besuchte das Städtische Realgymnasium zu Gelsenkirchen, das ich Ostern 1927 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Sommer-Semester 1927 begann ich in Bonn das Studium der Medizin. Im Winter-Semester 1927/28 war ich in Bonn immatrikuliert, im Sommer-Semester 1928 war ich in München und in den beiden folgenden Semestern wieder in Bonn, wo ich im Herbst 1929 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von den klinischen Semestern verbrachte ich je zwei an den Universitäten zu Freiburg, Hamburg und Bonn. Am 13. Februar 1933 bestand ich in Bonn das ärztliche Staatsexamen.

Als Medizinal-Praktikant war ich vom 1. bis 31. März 1933 in der Prov.-Heil- und Pflege-Anstalt Galkhausen bei Langenfeld im Rheinland tätig und seit dem 15. April 1933 auf der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses der Deutsch-Israelitischen Gemeinde in Hamburg.